Bursting in gene expression

Romain Yvinec, Michael C. Mackey, Marta Tyran-Kamińska, Changjing Zhuge

Bursting in gene expression model

Romain Yvinec[1], **Michael C. Mackey**[2], **Marta Tyran-Kamińska**[3], **Changjiing Zhuge**[4], **Jinzhi Lei**[4]

[1]BIOS group, INRA Tours, France.

[2]McGill University, Canada.

[3]University of Silesia, Poland.

[4]Tsinghua University, China.

Historical example of PDP : Cell cycle toy model

PDMP sur $C\left(\mathbb{R}^{+}, L^{1}\right)$

Bursting gene expression

On note x_n une quantité physiologique d'une cellule aux instants de division t_n, modélisé par

$$x_{n+1} = k^{-1}\left(Q^{-1}(Q(x_n) + \tau_{n+1})\right) \tag{1}$$

où

$$\begin{aligned} H(\tau) &= \mathbb{P}\left\{\tau_n \geqslant \tau \mid x_n = x\right\}, \\ Q(z) &= \int^z \varphi(y)/g(y)dy\,. \end{aligned} \tag{2}$$

Si x_0 a pour densité $f_0 \in L^1(\mathbb{R}^+)$, alors $x_n \sim f_n$ où

$$\begin{aligned} f_{n+1}(x) &= Pf_n(x)\,, \\ Pf(x) &= \int_0^{k(x)} \kappa(x,y) f(y) dy\,, \\ \kappa(x,y) &= -\frac{d}{dx} H\left(Q(k(x)) - Q(y)\right)\,. \end{aligned} \tag{3}$$

On vérifie que si Q, k sont des bijections, absolument continues de $\mathbb{R}^+ \to \mathbb{R}^+$, et H de $\mathbb{R}^+ \to [0,1]$, alors P est un opérateur de Markov, *i.e.* laisse $\{f \in L^1, \|f\| = 1\}$ invariant.

Theorem (Lasota, Mackey (84))

Si τ_n *a une densité* h, $\int xh(x)dx < \infty$, *et*

$$\begin{aligned} \lim_{x\to\infty} \frac{Q(k(x))}{Q(x)} &> 1\,, \\ \exists x_0 \geqslant 0 \text{ t.q. } h(x) &> 0,\ \forall x > x_0\,, \end{aligned} \tag{4}$$

alors (P^n) *est asymptotiquement stable sur* L^1

Exemple :

- $\varphi = 1$, $g(x) = gx^{\alpha}$, $k(x) = 2x$.
- $h(\tau) = \Psi(\tau - t_b)\mathbf{1}_{\tau \geqslant t_b}(\tau)$

Alors $Q(2x)/Q(x) = 2^{1-\alpha} \mapsto$ asympt. stable pour $\alpha < 1$.

$$x_{n+1} = \frac{1}{2}\left[x_n^{1-\alpha} + g(1-\alpha)\tau_{n+1}\right]^{1/(1-\alpha)}\,. \tag{5}$$

Sur $F = E \times I$, $E \subseteq \mathbb{R}^d$, $\mid I \mid < \infty$, à un PDMP $Y_t = (X_t, i_t)$ de caractéristique (g, φ, κ), on associe le semi-groupe $P(t)$ sur $L^1(F)$ solution de

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -\frac{\partial (gu)}{\partial x} - \varphi u + K(\varphi u)\,, \tag{6}$$

où K est un opérateur de Markov donné par, $\forall B \in \mathbb{B}(E)$, $u \in L^1$,

$$\int_B Ku(y)dy = \int_E \kappa(y, B)u(y)dy\,.$$

On remarque que $\forall f \in B(E)$, $u \in L^1$,

$$\int_E f(y)Ku(y) = \int_E u(y)K^* f(y)dy\,,$$

où

$$K^* f(y) = \int_E f(z)\kappa(y, dz) = \mathbb{E}\big[f(Y(\tau_1)) \mid Y(\tau_1^-) = y\big]\,.$$

On construit $P(t)$ avec un théorème de perturbation

$$\frac{du}{dt} = A_0 u + Bu\,, \tag{7}$$

où $A_0 u = -\frac{\partial(gu)}{\partial x} - \varphi u$ génère un semi-groupe S_0 sous-stochastique, donné par

$$\int_B S_0(t)u(y)dy = \int_E \mathbf{1}_B(\pi_t y)e^{-\int_0^t \varphi(\pi_s y)ds}u(y)dy$$
$$\left(= \int_E \mathbf{1}_B(\pi_t y)H\left(Q(\pi_t y) - Q(y)\right)u(y)dy\right)$$

On remarque que $\forall f \in B(E)$, $u \in L^1$,

$$\int_E f(y)S_0(t)u(y) = \int_E u(y)T_0(t)f(y)dy\,,$$

où

$$T_0(t)f(y) = f(\pi_t y)e^{-\int_0^t \varphi(\pi_s y)ds} = \mathbb{E}_y\big[f(Y_t)\mathbf{1}_{t<t_1}\big]\,.$$

Théorème de Perturbation (Philipps, Kato...)

On a (formule de variation de la constante)

$$P(t)u = S_0(t)u + \int_0^t S_0(t-s)BP(s)uds \tag{8}$$

Si B est borné, ou si $B : D(A_0) \to L^1$, et

$$\int_E Au(y) + Bu(y)dy = 0\,, \forall u \in D(A_0)(= L^1_\varphi)$$

alors on peut définir un semi-groupe 'minimal' solution de (8), **sous-stochastique**, donné par

$$\begin{aligned} P(t)u &= \sum_{n=0}^{\infty} S_n(t)u\,, \\ S_{n+1}(t)u &= \int_0^t S_0(t-s)BS_n(s)uds = \int_0^t S_0(t-s)K\left(\varphi S_n(s)u\right)ds\,. \end{aligned}$$

Interprétation : on montre que (Tyran-Kamińska et al. 2012)

$$\boxed{\int_B P(t)u(y)dy = \int_E \mathbb{P}_y\{Y(t) \in B, t < t_\infty\}u(y)dy}$$

En effet, soit $T_n(t)f(y) = \mathbb{E}_y\big[f(Y_t)\mathbf{1}_{t<t_{n+1}}\big]$, par la prop Markov,

$$T_n(t)\mathbf{1}_B(x) = T_0(t)\mathbf{1}_B(x) + \int_0^t T_0(s)\left(\varphi K^*(T_{n-1}(t)\mathbf{1}_B)\right)(x)\,.$$

Ainsi, par dualité,

$$\begin{aligned}\int_E T_n(t)\mathbf{1}_B(x)u(x)dx = \int_B S_0(t)u(x)dx \\ + \int_0^t \int_E T_{n-1}(t-s)\mathbf{1}_B(x)K\left(\varphi S_0(s)u\right)\,.\end{aligned}$$

Par récurrence, on a

$$\boxed{\int_B \sum_{i=0}^n S_i(t)u(x)dx = \int_E T_n(t)\mathbf{1}_B(x)u(x)dx}.$$

L'approche 'thm de perturbation' permet de donner des conditions pour obtenir un semi-groupe stochastique (autre que $t_\infty = \infty$). Par exemple,

- Pour tout $u \in L^1$, $\lim \frac{1}{n} \sum_{k=0}^{n} (K(\varphi R(\lambda, A_0)))^k u$ exists in L^1
- $J = \lim_{\lambda \to 0} K(\varphi R(\lambda, A_0))u$ est ergodique en moyenne.

Remarque : J est un opérateur stochastique associé au noyau

$$\mathcal{J}(x, B) = \int_0^\infty \kappa(\pi_s x, B)\varphi(\pi_s x)e^{-\int_0^t \varphi(\pi_s y)ds}$$

i.e. $\left(J^* f(y) = \int_E f(z)\mathcal{J}(y, dz)\right)$

Avec $F = E = \mathbb{R}^+$, $g = -\gamma(x) < 0$, et $\kappa(x,\cdot)$ à densité $k(x,y)dy$.

$$R(\lambda, A)u = \int_x^\infty \frac{1}{\gamma(x)} e^{Q_\lambda(y) - Q_\lambda(x)} u(y)dy$$

où $Q_\lambda = Q + \lambda G$, et

$$Q(x) = \int_x \frac{\varphi(z)}{\gamma(z)} dz\,, \quad G(x) = \int_x \frac{1}{\gamma(z)} dz$$

$$\mathcal{J}(x, dy) = j(x,y)dy\,, \quad j(x,y) = \int_0^y \mathbf{1}_{(0,x)}(z) k(z,y) \frac{\varphi(z)}{\gamma(z)} e^{Q(x) - Q(z)} dz$$

Theorem (Mackey, Tyran-Kamińska, Y.)

Si $Q(0) = G(0) = \infty$, et si l'une des deux conditions est vraie

- *J a une mesure invariant $v^* > 0$ a.e.*
- *Si k est borné, $m_1(x) = \int_x^\infty (y-x)k(x,y)$ est loc. borné, et si*

$$\limsup_{x\to\infty} \int_0^x \left(m_1(z) \frac{\varphi(z)}{\gamma(z)} - 1 \right) e^{Q(x) - Q(z)} dz < 0$$

alors $P(t)$ est un opérateur stochastique.

Temps long

L'étude en temps long repose sur des résultats du type

Theorem (Pichór, Rudnicki (2000))

Si $P(t)$ est stochastique, partiellement à noyau, et possède une unique densité invariante alors $P(t)$ est asymptotiquement stable.

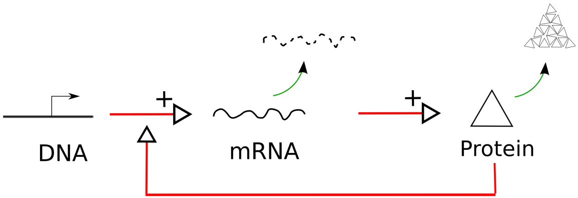
Partiellement à noyau : il existe $t_0 > 0$ et p s.t.

$$\int_0^\infty \int_0^\infty p(x,y)\,dy\,dx > 0 \quad \text{et} \quad P(t_0)u(x) \geqslant \int_0^\infty p(x,y)u(y)\,dy$$

Remark

Il est facile de montrer que $P(t)$ est partiellement à noyau si $\int\int k(x,y)\varphi(x)dxdy > 0$ en utilisant

$$P(t)u \geqslant S_1(t)u\,.$$



Si $k(x,y) = -\frac{\nu'(x+y)}{\nu(x)}$, $\nu > 0$, $\nu \searrow$ et $\nu \to_\infty 0$, alors $v^*(x) = -\nu'(x)e^{-Q(x)}$ et $u^*(x) = \frac{\nu(x)}{C\gamma(x)} \exp\left(\int^x \frac{\lambda(y)}{\gamma(y)} dy\right)$ sont des densités stationnaires “candidates”.

Si $Q(0) = G(0) = \infty$ et

$$c = \int_0^\infty \frac{\nu(x)}{\gamma(x)} e^{-Q(x)} dx < \infty, \quad et \quad -\int_0^\infty \nu'(x)e^{-Q(x)} dx < \infty,$$

alors pour toute densité initiale u_0, la solution $P(t)u$ converge en norme L^1 quand $t \to \infty$ vers l'unique solution stationnaire donnée par u^*.

- Remarque : on peut utiliser ce résultat pour prouver une convergence en temps long dans des cas 'non-triviaux'.

En particulier, dans le modèle de croissance-fragmentation, avec

$$\frac{\partial u(t,x)}{\partial t} + \frac{\partial g(x)u(t,x)}{\partial x} = -\varphi(x)u(t,x) + \int_x^\infty \varphi(y)u(t,y)\frac{\nu'(x)}{\nu(y)}dy,$$

En prenant

$$\varphi(x) = \alpha x^{\beta-1} + x^{\beta+1}$$
$$g(x) = x^\beta$$
$$\nu(x) = x,$$

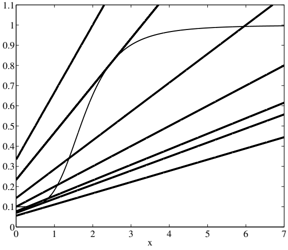
pour $0 \leqslant \beta \leqslant 1$, $0 < \alpha < 1$, on a convergence en temps long vers

$$u_*(x) = \frac{\nu(x)}{cg(x)} e^{-\int_{\bar{x}}^x \frac{\varphi(y)}{g(y)}dy},$$

mais

$$\frac{\varphi}{g} \notin L_0^1$$

Application : bifurcation

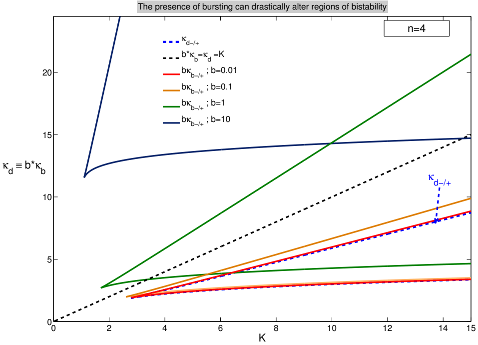


- **Inducible :** Uni-modal or Bi-modal.
- **Repressible :** Uni-modal.

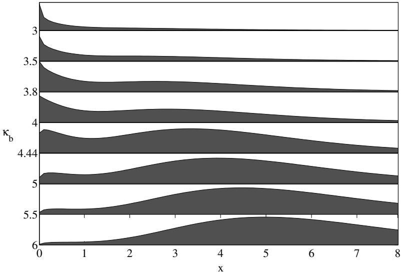
La densité stationnaire u^* vérifie,

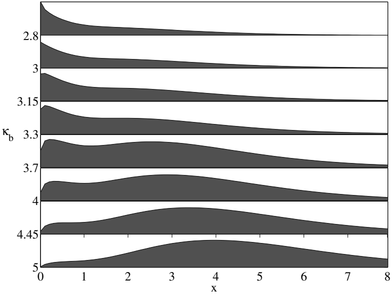
$$\frac{du^*}{dx} = \left[\varphi(x) - \gamma(1 + \frac{x}{b(x)})\right] \frac{u^*(x)}{\gamma x} .$$

with $b(x) = -\frac{\nu(x)}{\nu'(x)}$. and $\gamma(x) = \gamma x$.



Stationary distribution $(\varphi, \gamma, b) \Rightarrow (u^*)$





Here $\lambda(x) = \kappa_b \dfrac{1 + x^n}{K + x^n}$ and $b(x) = b$ $(\nu(x) = \exp(-x/b))$.

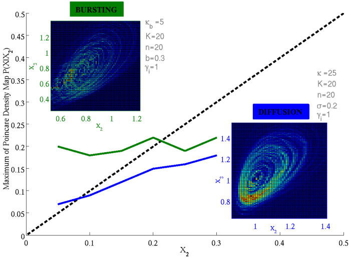
Extension à un modèle 2d

$$\frac{dx_1}{dt} = -\gamma_1 x_1 \qquad \frac{dx_2}{dt} = -\gamma_2 x_2 + \lambda_1 x_1 \,,$$

Et x_1 effectue des sauts positifs de loi expo ($\nu = e^{-x_1/b}$) à taux

$$\varphi = \varphi(x_2) = \frac{\varphi_1 + \varphi_2 x_2^N}{1 + \varphi_3 x_2^N} \,.$$

- Voir [Tyran-Kamińska et al. 2015] pour l'étude en temps long (selon N, φ_3 etc...)
- En cours : étude des 'oscillations'.



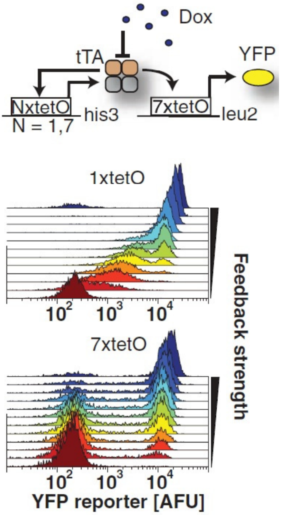
Inverse Problem :$(u^*) \Rightarrow (\lambda, \gamma, b)$

For a constitutive gene, we can infer the burst rate (in protein lifetime unit) $\frac{\lambda}{\gamma}$ and the mean burst size b from the first two (stationary) moments

$$\frac{b\lambda}{\gamma} = \mathbb{E}[X],$$
$$b = \frac{Var(X)}{\mathbb{E}[X]}.$$

For an auto-regulated gene, we can inverse the formula for the stationary pdf : $u^*(x) = \frac{\nu(x)}{C\gamma(x)} \exp\left(\int^x \frac{\lambda(y)}{\gamma(y)} dy\right)$

Single cell data on self-regulating gene



Noise Can Induce Bimodality in Positive Transcriptional Feedback Loops Without Bistability
Tsz-Leung To, *et al.*
Science **327**, 1142 (2010);
DOI: 10.1126/science.1178962

Travail en cours (avec O. Radulescu)

- Approches non-paramétriques (problème mal posé)
- Approches paramétriques (sélection de modèles régulé/non-régulé)

Merci de votre attention !

- *Molecular distributions in gene regulatory dynamics*, M.C Mackey, M. Tyran-Kamińska and R.Y., Journal of Theoretical Biology (2011) 274 :84-96
- *Dynamic Behavior of Stochastic Gene Expression Models in the Presence of Bursting*, M.C Mackey, M. Tyran-Kamińska and R.Y., SIAM Journal on Applied Mathematics (2013) 73 :1830-1852
- *Adiabatic reduction of a model of stochastic gene expression with jump Markov process*, R.Y., C. Zhuge, J. Lei, M.C Mackey, Journal of Mathematical Biology (2014) 68 :1051-1070